

条件を設定した。高分子種の選択では、血液の生化学的性状を変化させないことが条件となるので、代用血漿として投与実績のあるデキストランを選択し、市販の分子量の異なるデキストラン粉末を生理食塩水に溶解させて凝集剤として使用した（表 1）。

表 1 デキストラン溶液（凝集剤）

No.	分子量 (kDa)	濃度 (g/dL)
1	11	20
2	19.6	20
3	40.2	20
4	72.2	20
5	124	20
6	487	20

本研究で使用した Hb 小胞体は、(株)オキシジェニクスにて調製され、諸物性値が確認された状態で研究用試料として提供された。Hb 小胞体分散液（Hb; 0.05 g/dL, 3mL）とデキストラン溶液（20 g/dL, 0.3 mL）を混合し（デキストラン終濃度：1.8 g/dL）、25°C に静置して溶液濁度の変化（ $\lambda = 700$ nm）から凝集を検出し、その経時変化を観測した。この結果から凝集生起に要する時間を決定した。

Hb 小胞体が浮遊する血液から血清を分離する実験では、出血蘇生試験のため Hb 小胞体を投与したビーグル犬の犠牲死時に採取した血液を使用した。採血液（5 mL）とデキストラン溶液（20 g/dL, 0.5 ~ 0.88 mL）を混合し、25°C で 10 分間静置した。この混合液を遠心分離（5000 rpm, 10 分）して上澄み液からの Hb 小胞体の除去を観測した。これらの結果から、デキストランの分子量、濃度について、Hb 小胞体を完全に除去できる条件を決定した。

決定した諸条件で分離した血清について、血液生化学検査を実施した。比較は超遠心分離あるいは従来の採血管により分離した血清とした。検査は通常の臨床検査法に従い実施した。

C. 研究結果・考察

デキストラン添加による Hb 小胞体の凝集

デキストラン添加による Hb 小胞体凝集の経時変化は、添加後から遠心分離するまでの時間を決定する根拠となる。小胞体の凝集現象は溶液濁度（光散乱強度）の増大として検出できるので、Hb 小胞体分散液にデキストラン溶液を添加し、経時的に溶液濁度の変化を計測した。図 1 に示すように、代用血漿剤として臨床で使用される分子量 70kDa 程度では凝集生起による濁度上昇を認めないが、分子量 124kDa で溶液濁度の上昇を認め、さらに分子量 487kDa では著しく上昇した。デキストランを作用させてから急速に濁度が増大し、Hb 小胞体の凝集は数分間で急速に進行することがわかる。その後、緩やかに濁度上昇し続けるが、実用上の迅速性を考慮し、デキストラン添加後に Hb 小胞体を凝集させる条件を室温（25°C）で 10 分間静置に設定した。

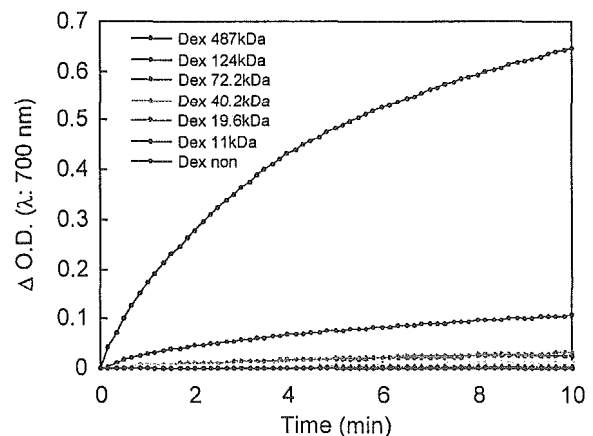


図 1 各種分子量のデキストランと Hb 小胞体分散液を混合した時の経時的な溶液濁度変化。溶液濁度上昇は Hb 小胞体の凝集を示す。

採血液からの Hb 小胞体の分離条件

Hb 小胞体の浮遊する採血液に対し、分子量の異なるデキストラン溶液を添加し、10 分間静置した後遠心分離した採血管を図 2 に示す（デキストラン終濃度：1.8 g/dL）。デキストラン分子量の効果は明確で、487kDa のデキストランを添加した系のみ透明な血漿が得られた。

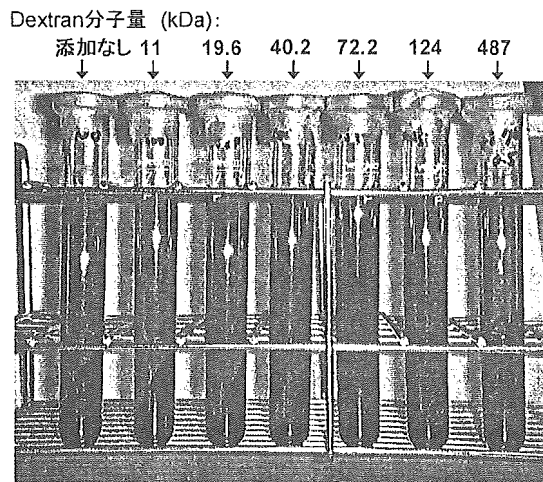


図 2 各種分子量のデキストラン（終濃度：1.8 g/dL）を添加した採血管の分離能比較。Hb 小胞体の浮遊する採血液を遠心分離した後。

124kDa では Hb 小胞体の沈殿を認めるものの不十分であり、それ以下の分子量では沈殿を認めない。図 1 の結果との対応から、Hb 小胞体は凝集体として沈降した。この結果より、デキストランの分子量を 487kDa に設定した。

次に、デキストラン（分子量 487kDa）の濃度条件を検討した。7mL 採血管（封入物なし）に高分子凝集剤として分子量 487kDa のデキストラン溶液 0.3~0.75 mL を添加した採血管を作成し、採血液（5 mL）を各採血管に採取して、25℃で 10 分間静置した。この混合液を遠心分離（5000 rpm、10 分）して血漿層からの Hb 小胞体の除去の有無を観測した。結果として、目視により透明な血漿層が得られるのはデキストランを終濃度で 1.8 g/dL 以上添加した場合であり、更に血漿層を超遠心分離して分析すると、2.6 g/dL 以上ではほぼ完全に Hb 小胞体が除去されることを確認した

（図 2、図 3）。血漿層に Hb 由来の吸収はなく、デキストラン添加による赤血球や Hb 小胞体の溶血もない。沈殿物は下層の血球層と上層の Hb 小胞体で明らかな界面を認め、容易に各々の沈降占有容積率（クリット値）を計測できる。また Hb 小胞体の沈殿と血漿の界面も明確であるため、血漿採取は比較的容易である。

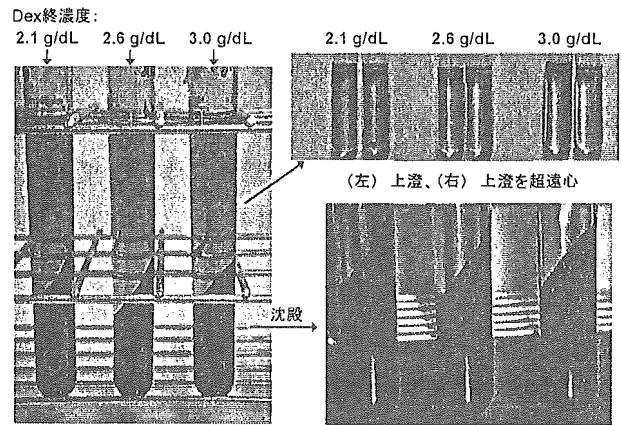


図 3 各終濃度でデキストラン（分子量：487 kDa）を添加した採血管の分離能比較。（左）Hb 小胞体の浮遊する採血液を遠心分離した後。（右上）上澄みと上澄みを超遠心分離した後。（右下）沈殿層。

以上より、Hb 小胞体の投与後には、デキストラン（分子量：487 kDa）を終濃度 2.6 g/dL となるように封入された採血管を使用すれば、従来通りの遠心分離にて濁度や Hb 吸収の干渉作用のない血漿ないし血清が採取できることが示された。この採血管にて遠心分離した血清について生化学検査を実施した。その結果を表 2 に示す。超遠心分離法は正確な測定値が得られる方法のコントロールとなるので比較すると、β-リポ蛋白質で 70%程度の低値傾向を認めるものの、その他の項目は同等であった。β-リポ蛋白質の一部は凝集体として沈降するものと考えられる。一方、デキストランを添加していない従来の採血管では、大部分の項目において測定値が大きく逸脱するか、検出不可であった。

D. 結論

高分子凝集剤として高分子量デキストランを封入した採血管の使用により、Hb 小胞体投与後の採血液でも従来と同じ遠心分離法により透明な血清や血漿が得られる。この採血管使用は、一部、リポ蛋白質値で 70%程度の低値となることを除き、通常実施される血液生化学検査項目の大部分に適合した。

表 2 分離血清の生化学検査値比較 (2 検体の平均値)

項目名	単位	高分子量デキスト ラン収容の採血管	超遠心分離法	従来の採血管
総蛋白質	g/dL	4.3±0.0	4.3±0.1	12.3±0.7
アルブミン	g/dL	3.1±0.0	3.2±0.1	4.9±0.1
A/G		2.58±0.00	2.87±0.06	0.67±0.04
AST (GOT)	U/L	167±1	163±4	検出不可
ALT (GPT)	U/L	140±1	137±3	検出不可
LDH	U/L	180±0	193±14	184±0
ALP	U/L	202±2	200±4	115±10
γ-GTP	U/L	1.5±0.7	1±0	検出不可
LAP	U/L	16±0	15±0	検出不可
ChE	U/L	1266±4	1185±42	1075±22
総ビリルビン	mg/dL	0.3±0	0.3±0	検出不可
クレアチニン	mg/dL	0.42±0.01	0.41±0.01	検出不可
尿素窒素	mg/dL	18.5±0.0	18.3±0.1	20.8±1.1
尿酸	mg/dL	0.5±0.0	0.4±0.0	検出不可
アミラーゼ	U/L	850±1	804±20	714±3
リパーゼ	U/L	10±0	10±0	17±0
CPK	U/L	620±6	589±4	550±3
総Ch o	mg/dL	69±1	75±1	872±28
遊離Ch o	mg/dL	15±1	17±1	検出不可
エステル型Ch o				検出不可
エステル比	%	79±1	78±1	検出不可
エステル量	mg/dL	54±0	58±0	検出不可
β-リポ蛋白	mg/dL	39±2	56±1	5448±294
HDL-Ch o	mg/dL	57±0	58±2	52±1
中性脂肪 (TG)	mg/dL	7±0	7±1	19±2
総脂質	mg/dL	271±1	278±6	1829±59
遊離脂肪酸	mg/dL	1.11±0.01	1.11±0.01	0.86±0.04
リン脂質	mg/dL	161±0	159±4	502±14
Na	mEq/dL	164±0	165±2	147±1
K	mEq/dL	3.8±0.0	3.8±0.1	3.4±0.0
Cl	mEq/dL	133±1	135±1	115±1
Ca	mg/dL	8.3±0.0	8.5±0.1	21.9±0.7
Fe	μg/dL	144±1	141±1	検出不可
リポ蛋白*	mg/dL	5.8±0.1	3.0以下	検出不可
LDL-Ch o	mg/dL	2±0	2±0	21±1

* 指定外材料の為参考値

2. Hb 小胞体沈降占有容積率からの濃度換算

A. 研究目的

血液中 Hb 濃度は臨床的には自動血球測定装置や自動血液ガス分析装置にて測定される。Hb 濃度が測定される条件では、赤血球は各種試薬にて可溶化されるが、同条件で Hb 小胞体が可溶化されない場合がある。その場合、Hb 小胞体の光散乱が測定に干渉する。また、赤血球由来 Hb と Hb 小胞体由来 Hb とを個別に定量する必要がある場合、自動血球測定装置による測定では困難である。本研究では、比較的簡便な方法で Hb 小胞体由来と赤血球由来の Hb を個別に定量する方法として、沈降占有容積率からの換算の妥当性を評価することを目的とした。

B. 方法

Hb 小胞体分散液 (Hb 濃度: 0.5~10 g/dL、各 1 mL) にデキストラン溶液 (分子量: 487 kDa、20 g/dL、0.15 mL) を混合してヘマトクリット管に充填した。これを遠心分離 (10,000 rpm、45 分間) して沈降占有容積率を計測した。沈降占有容積率は赤血球のヘマトクリット値と同様の方法で算出され、溶液全体の容積に対する Hb 小胞体沈降占有容積の比率を意味する。Hb 濃度と沈降占有容積率をプロットして濃度換算式を導いた。

C. 研究結果・考察

Hb 小胞体にデキストランを添加することにより、Hb 小胞体は遠心分離にて沈降し、沈降占有容積率の計測が可能であった。この時の Hb 濃度と沈降占有容積率の相関を図 1 に示す。沈降占有容積率と Hb 濃度の一次比例関係が得られ、換算式が導入できた。時間に依らず沈降容積が一定になるには 45 分間の遠心分離を要するため、遠心分離時間の設定が必要である。また、高濃度試料では凝集生起による高粘性化がキャピラリーへの吸上げを困難にするなどの課題もあり、自動血球測定装置に比較して迅速性、簡便性は大きく劣るものの、赤

血球と Hb 小胞体由来の Hb を個別に測定できる方法として利用できる。

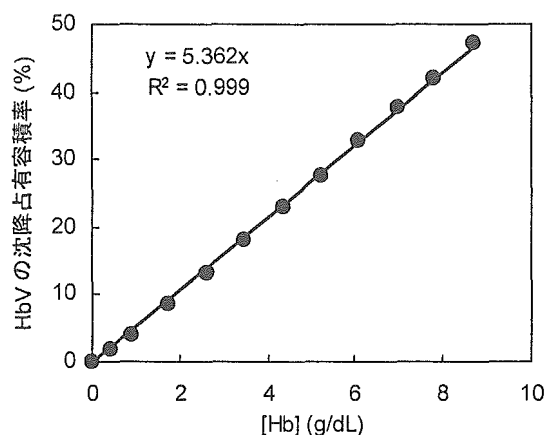


図 4 Hb 小胞体の沈降占有容積率と Hb 濃度の相関関係。

D. 結論

沈降占有容積率は Hb 小胞体濃度に一次比例するため、沈降占有容積率から Hb 濃度の換算は可能である。Hb 小胞体をヘマトクリット管で沈殿させる場合にも高分子凝集剤の添加が有効であった。

E. 研究発表

1. 発表論文

1. Sou K, Klipper R, Goins B, Tsuchida E, and Phillips WT. Circulation kinetics and organ distribution of Hb-vesicles developed as a red blood cell substitute. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **31**, 702-709 (2005).
2. Tsuchida E, Sakai H, Komatsu T, Takeoka S, Huang Y, Sou K, Nakagawa A, Teramura Y, and Kobayashi K. Oxygen infusions (hemoglobin-vesicles and albumin-hemes) based on nano-molecular sciences. *Polymers Adv. Technol.*, **16**, 73-83 (2005).

(総説、著書など)

3. Kobayashi K, Horinouchi H, Watanabe M, Izumi Y, Teramura Y, Nakagawa A, Huang Y, Sou K, Sakai

- H, Komatsu T, Takeoka S, Tsuchida E. "Safety and Efficacy of Hemoglobin-Vesicles and Albumin-Hemes". In: Artificial Oxygen Carrier: Its Front Line, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Vol.12, pp. 1-21, Eds. by Kobayashi K, Tsuchida E, and Horinouchi H. Springer-Verlag (2005).
4. Sakai H, Sou K, Takeoka S, Kobayashi K, Tsuchida E. "Hemoglobin-vesicles (HbV) as Artificial Oxygen Carriers". In: Artificial Oxygen Carrier: Its Front Line, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Vol.12, pp. 135-168, Eds. by Kobayashi K, Tsuchida E, and Horinouchi H. Springer-Verlag (2005).
5. Sakai H, Sou K, Takeoka S, Kobayashi K, and Tsuchida E, "Hemoglobin-Vesicles as a Molecular Assembly: Characteristics of Preparation Process and Performances as Artificial Oxygen Carriers." In "*Blood Substitutes*" pp. 514-522, (Ed. By Robert M. Winslow, Elsevier) (2005).
6. 酒井 宏水、宗 慶太郎、武岡 真司、小林 紘一、土田 英俊. 人工赤血球. 「医療用マテリアルと機能膜」第5章、pp 107-118, (株)シーエムシー出版, (2005)
2. 学会発表
1. 宗 慶太郎、Beth Goins、William T. Phillips、酒井宏水、武岡真司、土田英俊／人工赤血球（ヘモグロビン小胞体）の血中半減期と代謝臓器への分布過程／高分子年次大会／2005. 05／横浜
2. Sou K, Goins B, Phillips WT, Sakai H, Takeoka S, and Tsuchida E, Circulation kinetics and organ distribution of hemoglobin-vesicles (HbV)／The Xth international Symposium on Blood Substitutes／2005. 06／Providence, USA
3. 宗 慶太郎、武岡真司、土田英俊／ポリエチレングリコール鎖を結合した両親媒性化合物によるリン脂質小胞体の表面修飾とヘモグロビン小胞体の安定化効果／日本血液代替物学会／2005.06／東京
4. 宗 慶太郎、Beth Goins、William T. Phillips、武岡真司、土田英俊／表面修飾小胞体の体内動態特性／高分子討論会／2005. 09／山形
5. 鈴木大祐、武岡真司、宗 慶太郎、土田英俊／気液界面光反応を効率化した装置を用いたヘモグロビン小胞体の配位子交換／高分子討論会／2005. 09／山形
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 酒井宏水、宗 慶太郎、土田英俊. "微粒子浮遊血液の分離法および分離用具" (特許出願準備中)
2. 武岡真司、鈴木大祐、宗 慶太郎、土田英俊. "配位ガス交換法およびその装置" (特願 2005-229222)

別添 5

表 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者名
<i>Anesth Analg</i> 100(5) :1236-1240“.Are the Incidences of Cardiac Events During Noncardiac Surgery in Japan the Same as in the United States and Europe?”	2005 年 印刷中	Lippincott Williams & Wilkins	M. Seki S. Kashimoto O. Nagata H. Yoshioka T. Ishiguro K. Nishimura O. Honda A. Sakamoto A. Omi Y. Ogihara K. Fujimot M. Iwade T. Yamada M. Nomura J. Takeda
ペインクリニック 134-14126(5), PCA を使用しての疼痛管理システム	2005 年	真興交易 (株) 医 書出版部	橋口 さおり 大西 幸 小杉 志都子 栗林 淳也 高野 学美 西部 伸一 津崎 晃一 武田 純三
<i>Resuscitation</i> ; 66(1):53-61, Evaluation of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with resuscitative drugs: a prospective comparative study in Japan.	2005 年 6 月	Elsevier Ireland Ltd,	K. Ohshige S. Shimazaki H. Hirasawa M. akamura H. Kin C. Fujii K. Okuchi Y. Yamamoto K. Akashi J. Takeda

			T. Hanyuda O. Tochikubo
<i>Anesth Analg</i> ; 101(1):265-72, Epidural analgesia prevents endotoxin-induced gut mucosal injury in rabbits.	2005 年 6 月	The international Anesthesia Research Society.	S. Kosugi H. Morisaki T. Satoh K. Ai M. Yamamoto J. Soejima R. Serita, Y. Kotake, A. Ishizaka J. Takeda.
<i>Shock</i> ; 23(2): 156-60. Sivelestat, a neutrophil elastase inhibitor, attenuates neutrophil priming after hepatoenteric ischemia in rabbits.	2005 年 2 月	BioMedical Press	Y. Kotake M. Yamamoto M. Matsumoto H. Morisaki J. Takeda
<i>Crit Care Med</i> 33(10); 2294-2301 Infusion of the [beta]-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats *	2005 年 10 月	The society of Critical Care Medicine ,Lippincott Williams&Wilkins.	T. Suzuki H. Morisaki R. Serita M. Yamamoto Y. Kotake A. Ishizaka J. Takeda
<i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> ; 19(5): 603-7 Off-pump coronary artery bypass attenuates transient hepatocellular damage after myocardial revascularization.	2005 年 10 月	Elsevier Inc	T. Yamada R. Ochiai J. Takeda H. Kikuchi M. Ishibashi K. Watanabe
検査と技術 33 巻 9 号 Page879-881 人工酸素運搬体の開発 現状と将来展望(解説)	2005 年 9 月	(株)医学書院医学	堀之内 宏久 泉 陽太郎 小林 紘一 土田 英俊
<i>Cryobiology</i> 51(2005)306-310: Superficial contact cryoablation attenuates experimentally created lung	2005 年 12 月	Elsevier Inc.	Y. Izumi N. Tsukada E. Ikeda

air leakage.			M. Kawamura K. Kobayashi
<i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 28(1): 39-42. The sealing effect of fibrin glue against alveolar air leakage evaluated up to 48 h; comparison between different methods of application.	2005 年 7 月	Elsevier Science	M. Kawamura M. Gika, Y. Izumi H. Horinouchi N. Shinya M. Mukai K. Kobayashi
<i>Ann Thorac Sur</i> 79(1): 318-22; discussion 322 The acute effects of transthoracic cryoablation on normal lung evaluated in a porcine model.	2005 年 1 月	The Society of Thoracic Surgeon	Y. Izumi T. Oyama E. Ikeda M. Kawamura K. Kobayashi
心臓外科 Knack & Pitfalls p103-5.弁膜症外科の要点と盲点 Ross 手術：自己肺動脈弁を用いた大動脈弁置換術	2005 年	文光堂版	饗庭 了 高本眞一 監修 四津良平 編集
心臓外科 修正大血管転位症 p 148-53	2005 年	医学書院版	饗庭 了 新井達太 編集
<i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 31, 702-709 Circulation kinetics and organ distribution of Hb-vesicles developed as a red blood cell substitute.	2005 年	American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics	K. Sou R. Klipper B. Goins E. Tsuchida WT Phillips
<i>Polymers Adv. Technol.</i> 16, 73-83 Oxygen infusions (hemoglobin-vesicles and albumin-hemes) based on nano-molecular sciences.	2005 年	Wiley & Sons	E. Tsuchida, H. Sakai T. Komatsu S. Takeoka Y. Huang K. Sou A. Nakagawa Y. Teramura K. Kobayashi
<i>Artificial Oxygen Carrier: Its Front Line, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Vol.12,</i>	2005 年	Springer-Verlag	K. Kobayashi H. Horinouchi M. Watanabe

pp. 1-21 “Safety and Efficacy of Hemoglobin-Vesicles and Albumin-Hemes”. In;			Y. Izumi Y. Teramura A. Nakagawa Y. Huang K. Sou H. Sakai T. Komatsu S. Takeoka E. Tsuchida
<i>Artificial Oxygen Carrier: Its Front Line, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Vol.12,</i> pp. 135-168, “Hemoglobin-vesicles (HbV) as Artificial Oxygen Carriers”.In	2005 年	Springer-Verlag	H. Sakai K. Sou S. Takeoka K. Kobayashi E. Tsuchida
<i>Blood Substitutes”</i> pp. 514-522, “Hemoglobin-Vesicles as a Molecular Assembly: Characteristics of Preparation Process and Performances as Artificial Oxygen Carriers.”	2005 年	Robert M. Winslow, Elsevier	H. Sakai K. Sou S. Takeoka K. Kobayashi E. Tsuchida
人工赤血球 第5章、pp 107-118, 「医療用マテリアルと機能膜」	2005 年	(株)シーエムシー出版	酒井 宏水 宗 慶太郎 武岡 真司 小林 紘一 土田 英俊

研究成果による知的所有権の取得状況

3. 酒井宏水, 宗 慶太郎, 土田英俊. “微粒子浮遊血液の分離法および分離用具” (特許出願予定)
4. 武岡真司、鈴木大祐、宗 慶太郎、土田英俊. “配位ガス交換法およびその装置” (特願2005-229222)

その他刊行物

研究成果の刊行物・別冊
(2005.4～2006.3)

PCA を使用しての疼痛管理システム

橋口さおり 大西 幸
小杉志都子 栗林 淳也
高野学美 西部 伸一
津崎晃一 武田 純三
慶應義塾大学医学部麻酔学教室

ペインクリニック
Vol.26 No.6 (2005.6) 別刷

真興交易(株)医書出版部

PCA を使用しての疼痛管理システム

原 著

Original Article

橋口さおり 大西 幸
小杉志都子 栗林 淳也
高野学美 西部 伸一
津崎晃一 武田 純三
慶應義塾大学医学部麻酔学教室

要 旨

電動式 PCA ポンプは鎮痛薬を患者自身の手で安全に投与できる機器であり、鎮痛の質や QOL の向上に役立つが、多くのポンプを効率よく稼働させるためには稼働システムの構築が不可欠である。当院では 1997 年より電動式 PCA ポンプの使用を開始して以来、徐々に台数を増やし、現在 92 台のポンプをがん性疼痛と術後痛に対して使用して効果を上げている。これまでの実績を踏まえて、薬液の処方、機器の設定、安全管理、稼働システムの実績と問題点について述べる。

(ペインクリニック 26: 834-841, 2005)

キーワード: PCA ポンプ, 疼痛管理システム, チーム医療

はじめに

当院麻酔科では、1997 年より電動式 PCA ポンプを導入し、がん性疼痛管理に使用してきた。さらに 1999 年からは術後痛の管理に使用している。電動式ポンプは、簡易バルーンによる持続注入に比べて精度や利便性に優れている反面、導入にあたっては初期投資が必要である。また、装置のメンテナンスや患者の状態の把握など、管理のための人員と管理システムが必要である。特に運用台数を増やすには院内各部署の連携、すなわちチーム医療が重要となる。疼痛管理システムにおける PCA ポンプの使用状況について検討したので報告する。

1. PCA ポンプと投与条件の設定

当院で使用している PCA ポンプは、6060 マルチセラピーポンプ™(バクスター社製)(図 1)で、PCA プロフィールのほか、コンティニユアスプロフィール(持続注入)、オートランププロフィール(自動漸増・漸減注入)、インターミットtentプロフィール(間欠注入)、25 ピリオドプロフィール(25 段階プログラム注入)の輸液プログラムパターンが可能であり、様々な投与法を選択できる高性能電動ポンプである。2003 年 12 月現在で 92 台が稼働している。

1) がん性疼痛での処方と設定

がん性疼痛では多くはモルヒネを投与するが、患者の状態によってはブプレノルフィンやフェンタニルを使用する。モルヒネの投与経路を変更する場合の換算は表 1 のように行っている。

また、モルヒネ、フェンタニル、ブプレノルフィン間の換算と投与経路の変更は表 2 のように行っている。

Establishment of pain management system using PCA pump

Saori Hashiguchi, et al

Department of Anesthesiology, Keio University School of Medicine

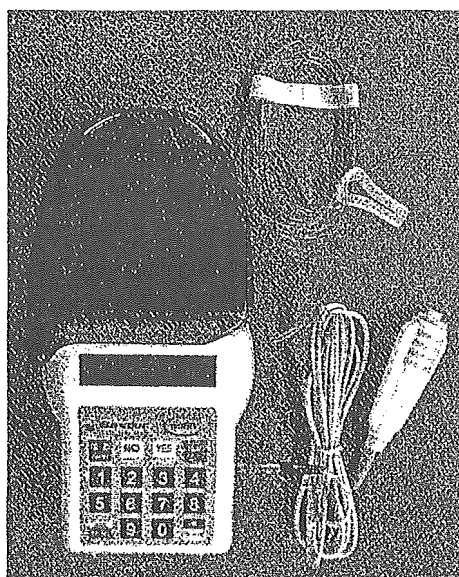


図1 PCAポンプ：6060 マルチセラピーポンプ™
(バクスター社)

表1 モルヒネの投与経路による換算表

投与経路	投与量比
経口	1
経直腸	1
静脈内	0.5
皮下注	0.5
硬膜外	0.1
くも膜下	0.01

表2 モルヒネ，フェンタニル，ブプレノルフィン間の換算と投与経路の変更

1. モルヒネとフェンタニルの換算
静注の場合，モルヒネ 1 mg = フェンタニル 20 μ g
2. ブプレノルフィンの持続皮下注，静脈内投与
 - 1) 他の強オピオイドを使用しておらず，ブプレノフィンを使用する場合
ブプレノルフィン 0.2~0.4 mg を 1 日持続投与量とする
 - 2) ブプレノルフィン坐薬から，静脈内投与，皮下注へ切り替える場合
坐薬の 1 日投与量を持続静脈内投与の 1 日投与量とする
持続皮下注と持続静脈内投与は等価¹⁾
 - 3) ブプレノルフィンとモルヒネの換算^{2,3)}
ブプレノルフィン 1 日投与量 (mg) \times 50 = モルヒネ 1 日経口量 (mg)

表3 がん性疼痛用 PCA の処方と設定

処 方	オピオイドの1日静脈内投与(または皮下注)量が x mg の場合 $4 \times x$ (mg) のモルヒネを生理食塩水に加えて、全量 96 ml とする。
設 定	持続投与量 1 ml/時 ボーラス投与量 1 ml/回 ロックアウト時間 5~10分

PCA ポンプの処方と設定は表3のようになる。バッグ薬液量を 96 ml とし、1日の投与量の4倍のオピオイドを加え、持続投与量 1 ml/時、ボーラス投与量 1 ml/回、ロックアウト時間 5~10分としている。この設定では、ボーラスを使用しなければ4日間使用できる。

疼痛緩和が不良の場合の増量法は、経口薬と同様に持続投与量とボーラス投与量を前日投与量の1.2~1.5倍とする方法があるが、ボーラス投与回数から翌日の投与量を決定する方法もある。その際は、ボーラス使用量の1/2~2/3量を前日の1日持続投与量に加算して、あらたな1日持続投与量とし、その1時間量をボーラス投与量としている。減量する場合は持続投与量を前日の70~80%に減量する。ボーラス量は1時間量をボーラス1回量とする。

2) 術後痛での処方と設定

外科開腹術後はフェンタニルとロピバカインの硬膜外投与を行っており、血液凝固能異常など硬膜外投与の適応にならない症例はモルヒネの静脈内投与を行っている。術後用の処方と設定は表4のように行っている。使用期間は手術方法によって異なり、3日から1週間である。

3. 結 果

1) がん性疼痛疾患別件数(表5)

原発疾患別の PCA ポンプ年間使用件数を表5に示す。血液悪性疾患に対する骨髄移植後に使用する PCA ポンプはクリーンルームでの使用となるために血液内科独自に運用しており、その台数は92台に含まれない。

表4 術後用 PCA ポンプの処方と設定

硬膜外	処方	フェンタニル 4.2 μ g/ml 0.15%ロピバカイン ドロペリドール 1.5 μ g/ml
	設定	持続投与 5 ml/時 ボーラス 2 ml/回 ロックアウト時間 20分
静脈内投与	処方	塩酸モルヒネ 1 mg/ml ドロペリドール 0.1 mg/ml
	設定	持続投与 0.5 ml/時 ボーラス 1 ml/回 ロックアウト時間 10分

2) 術後痛科別台数(図2)

1999年より術後痛に対して PCA ポンプの運用を開始した。その後、PCA ポンプの使用により早期離床が可能になることや肺炎などの術後合併症を防ぐ効果があることが認められ、特に整形外科での脊椎手術や消化器外科手術で、2001年以降、需要が急速に伸びている。消化器外科手術ではクリニカルパスに PCA の使用が組み込まれており、禁忌となる場合を除いて全例で使用するようになった。がん性疼痛に対しても抵抗なく PCA が受入れられている背景には、術後痛で PCA を日常的に使用するようになり、病棟側がポンプの操作に慣れてくいたことも一因として挙げられる。このことは、PCA 使用台数が内科系よりも外科系で多いことからもうかがえる。

4. 考 察

1) 疼痛管理における PCA ポンプ使用のメリット、デメリット

PCA ポンプの利点は、

- i) 疼痛時に医療従事者を呼ぶ必要がないため、疼痛を感じる時間を短縮できる。
- ii) 食事、歩行など活動にあわせて効果的に使用できる。
- iii) 投与時に筋注を施行するなどあらたに疼痛を伴うような処置が必要ない。
- iv) 患者が自ら対処する方法を得ることで主

表5 がん性疼痛におけるPCAポンプ年間使用件数

	1997年	1998年	1999年	2000年	2001年	2002年	2003年
消化管	2	2	9	10	17	17	20
肝・胆・膵	1	1	4	6	12	5	6
整形外科		1		6	3	2	5
頭頸部がん		1	1	6	7	3	6
婦人科		2	3	4	8	2	5
泌尿器科	2		1	3	7	1	3
血液悪性疾患		1	3	7	21	6	7
小児悪性腫瘍		1		2	4		2
乳がん	1	3	3		4		2
肺がん		4	5	4	8	4	1
計	6	18	33	53	92	50	56

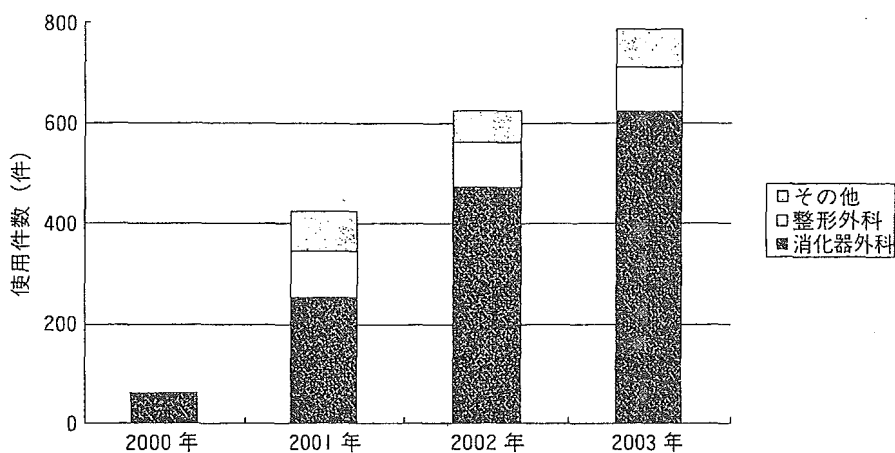


図2 術後痛におけるPCAポンプ年間使用件数

体性を尊重できる。

などが挙げられる。一方、欠点としては、

- i) 特別な器機が必要。
- ii) 医療関係者が器機の取り扱いに習熟していなくてはならないため、導入に時間と労力がかかる。
- iii) 事前に患者への説明が必要。
- iv) 副作用の発生にすみやかに対処するための管理体制を整えることが必要。
- v) 器機や副作用などあらゆるトラブルに対処できるスーパーバイザーが必要。

などが挙げられる。当院では、当初、がん性疼痛に対して4台のPCAポンプを運用していたが、術後痛に運用を拡大してからは急速に院内

に広まった。

2) 当院で使用するPCAポンプの特徴と欠点
がん性疼痛や術後痛に使用するPCAポンプは、次のような条件を満たしていることが望ましい。

- i) 可動性に優れていること。
がん性疼痛、術後痛いずれも移動時に簡単に持ち運ぶことができる必要があるため、バッテリーなどで長時間駆動可能かつ計量であることが必要になる。
- ii) 医療者が取り扱いやすいこと。
日常使用する機器なので、看護師が操作しやすい仕様であることが望ましい。

当院で 6060 マルチセラピーポンプ™を採用している理由は、

- i) 小型、軽量である。
- ii) AC 電源の他、電池を使用して 72 時間以上の稼働が可能であり携帯に優れている。
- iii) 駆動音が静かである。

ことが挙げられる。また、

- iv) 画面表示が日本語表示であり、エラー表示がエラー番号ではなく「デンチガショウモウシマシタ」、「ヘイソクシテイマス (ポンプヨリウエ)」などのように表示されるため、看護師でも使用しやすい。
- v) 毎回複雑な設定を行う必要がない。高性能ポンプでは設定方法が複雑になりがちであるが、コンフィグレーション機能を使用すれば、初期設定時に設定しなければならない画面をあらかじめ指定できる。また、何らかの理由でポンプの電源を切った後に再度電源を入れた場合でも、電源を落とす前の設定が保持されているため、再設定の必要がない。

病棟で多くのポンプを稼働させるにあたっては、看護師でも使用しやすい本製品を採用したことも院内で PCA ポンプが普及した要因の一つであったと考えている。

一方、本製品の欠点は、

- i) ボーラスボタンの問題。ボタンが白色でシートの中に紛れやすい、ボーラスボタンの接続部が弱い、ボタンがやや硬く、握力が衰えた患者では扱いが困難になるケースがある。

- ii) データのダウンロードの際の出力ボードがボーラスボタン接続部と共有であるため取りはずさなくてはならない。などである。今後さらに使用しやすいポンプの開発、改良が望まれる。

3) がん性疼痛での適応

①経口摂取が困難な場合

がん性疼痛管理は WHO 徐痛ラダー⁴⁾に従い、オピオイドを使用した薬物療法が中心となる。徐痛ラダーでは患者が自己管理しやすい投与経

路として経口投与を推奨しているが、原疾患の状態により経口が難しい場合はオピオイドの持続皮下注や持続静注が適応となる。

②モルヒネ代謝産物による副作用の軽減

モルヒネは代謝産物の蓄積によって種々の副作用の原因となる場合がある。モルヒネは肝臓で代謝を受け、morphine-6-glucronide, morphine-3-glucronide を生じ、代謝産物は他の投与経路と比較すると経口投与した場合に多い⁵⁾。代謝産物を減らす目的で経口投与から静脈内投与や皮下注に切り替える場合に、PCA ポンプを利用することがある。

③早急な疼痛緩和が必要な場合

PCA を利用すれば、経口投与よりも早くオピオイドの至適投与量に到達することができる。経口投与で増量する場合には、前日の投与量の 1.5 倍に増量することが勧められているが、PCA を利用すれば前日のベースにボーラスの総投与量の 70~100% を加えた量を新たなベース投与量とし、その 24 分の 1 をボーラス量として投与することができる。

④フェンタニルパッチ利用時のタイトレーション

フェンタニルパッチは、モルヒネより副作用が少なく、経口投与が不可能な患者にも使用できるが、剤型の用量が 4 種類しかなく、血中濃度の安定に時間がかかることから、至適投与量の決定が難しいことが欠点である。しかし、PCA ポンプを使用してフェンタニルの静脈内投与を行い、タイトレーションを施行することで、至適投与量の決定が容易になる。フェンタニル静脈内投与を開始し、前述③のように増量して、まず静注での至適投与量を決定する。この時の持続投与量とボーラス投与量を合わせた総投与量を参考にして、フェンタニルパッチに変更する。フェンタニルパッチへの換算は、フェンタニルの 1 時間あたりの投与量とパッチの 1 時間あたりの放出量がほぼ同等になるように行う⁶⁾。

⑤変動が大きい疼痛に対する PCA の使用

がんの骨転移による疼痛は、安静時の疼痛は軽いが体動時に増強する。また、化学療法や放

場 所	担 当	～手術前日	⇔ 手術前日	⇔ 手術当日	⇔ 手術後
病 棟	医師・看護師	術後 PCA 依頼票提出			患者評価
麻酔科外来	医 師	投与経路の決定 患者への説明 データベース入力 薬液指示伝票作成			術後 PCA 回診
	専任看護師	伝票を ME, 薬剤部, 病棟へ提出			
手術室	臨床工学士		PCA ポンプ設定	PCA ポンプ配置	
	薬剤部		薬剤の準備	麻薬の払い出し	
	麻酔担当医師			薬液のセット ポンプ設定確認 投与開始	

図3 術後痛用 PCA ポンプ管理システム

射線療法後の口内炎の疼痛は嚥下時に強い。変動が大きい疼痛に対し、体動時や嚥下時の疼痛を軽減するまでオピオイドの持続投与量を増量すると、眠気などの副作用が出やすい。PCA を利用すれば、食事前やトイレ歩行前にタイミングよくボーラスを使用できるため、患者の QOL を向上させることができる。

4) 管理体制，運用法

PCA ポンプの運用に関与しているのは、麻酔科医、臨床工学士、疼痛専門看護師、主治医および病棟看護師である。術後痛に使用する際の PCA ポンプ運用の流れを図3に示す。

①がん性疼痛

がん性疼痛に使用する場合も図3と同様の手続きとなる。PCA ポンプ使用適応の決定は、主治医の依頼を受けて麻酔科医が行う。

②術後痛

本来ならば全症例に PCA ポンプを使用したところであるが、PCA ポンプの台数が必要数を満たしていないために、主治医の希望を優先させてポンプを装着するシステムとなっている。使用を希望する場合にはまず主治医が麻酔科外来宛に「PCA ポンプ使用依頼票」を提出し、外来担当麻酔科医が適応を決定して、臨床工学士と薬剤部に PCA ポンプの装着につき連絡をす

る。PCA ポンプ伝票が3枚綴りになっており、それぞれが病棟、臨床工学士、薬剤部へとわたるので、電話連絡をする必要はない。手術当日には麻酔科医は用意された PCA ポンプに薬液をセットして投与を開始するだけになっており、手間はかからない。術後は術後担当の麻酔科医が毎朝回診を行う。病棟看護師が継続的に経過観察を行い、主治医または術後担当の麻酔科医が調整を行う。ポンプのトラブル時には、器機の問題については臨床工学士が、副作用などについては主治医か術後担当の麻酔科医が対応している。

5) 管理体制上の各部署の役割

①麻酔科医の役割

導入の適応を決定し、患者や家族への説明を行う。開始後は定期的に診察を行い、疼痛の緩和状況や副作用の評価を行い、投与量の調節を行う。PCA ポンプは患者自身の手で鎮痛薬を投与する器機であるが、医療従事者が手を抜くためのものではない。術後疼痛管理においても、がん性疼痛管理においても、適切な鎮痛が得られているかどうかの評価や、副作用や合併症の早期発見のためには、定期的な経過観察は不可欠である。麻酔科はスーパーバイザーの役割を果たしており、病棟で対応が難しい合併症に対

する対応を行う。PCA ポンプ装着症例については毎朝病棟回診を行い、病棟スタッフからの相談に応じている。

当院における術後胸部硬膜外 PCA 患者 775 例で起こった合併症の頻度は、嘔気 16 症例、眠気 49 症例、下肢知覚障害 13 症例、低血圧 27 症例、呼吸抑制 2 症例、めまい 6 症例、尿閉 4 症例となっている。また、婦人科術後における簡易バルーン式ポンプを使用している実績では、4.1% に下肢知覚障害が起こっており⁷⁾、いずれも病棟担当の麻酔科医が対応した。スーパーバイザーとしての麻酔科医の役割は大きいといえる。

②臨床工学士の役割

臨床工学士はポンプのメンテナンスや故障時の対応を行う。また、必要に応じてポンプに蓄積されたデータのダウンロードを行っている。器機の台数が増加すると、故障の頻度も多くなる。器機を効率よく使用するためには臨床工学士の協力は不可欠である。

③看護師

当院には疼痛・緩和ケアナースという疼痛管理専門の看護師が 3 名おり、1 名は麻酔科外来に、1 名は療養支援室に、もう 1 名は内科系病棟に所属している。疼痛・緩和ケアナースは、PCA 導入時に患者や家族に対する器機取り扱いの説明を行う。麻酔科医からの説明のみでは不十分な場合があるため、繰り返して説明を行い、PCA ポンプを効果的に使用できるよう援助する。病棟看護師に対しては、PCA ポンプのボラス使用履歴確認法の説明や、薬液充填時の注意点などの指導を行う。また、患者の疼痛アセスメントの援助を行う。ポンプの操作については疼痛・緩和ケアナースが習熟しているため、基本的なポンプの操作に関連して麻酔科医が呼ばれることはほとんどない。病棟の看護師は勤務帯ごとのボラス回数をチェックするほか、疼痛や副作用のアセスメントを行う。

④療養支援室

がん性疼痛患者では、PCA を行いながら在宅療養を行う例も増えている。在宅で PCA ポンプを使用する場合の在宅医療サービス業者との連絡、在宅環境を整える支援を行う。入院中に

使用していたものと同機種を在宅でも使用したいとの要望も多く、当院では同機種のレンタルが可能な在宅医療サービス業者を活用している。ここでは、機材のレンタルとポンプトラブル時の 24 時間サポートサービスに加えて、薬液のデリバリーも行っている。薬液の処方往診医が行い、薬液バックへの充填や薬液の取り替えは在宅医療サービス業者の薬剤師が行い、患者宅へ届けるシステムとなっている⁸⁾。

⑤現システムの利点、問題点、改善策

限られた数の PCA ポンプを効率よく運用するためには、使用方法の指導を含めて専門外来が一括管理するのは良い方法である。ポンプの設定を行う人員も麻酔科医と臨床工学士に限っているため、設定ミスなど人為的エラーを最小限にしていると考えている。しかし、今後、台数が増えてさらに普及した場合には、他科の医師に対する教育も行う必要がある。また、PCA ポンプが病棟でも日常使用される機器となってきたため、今後は使用方法の教育も看護師新人研修プログラムに組み込む予定となっている。

おわりに

PCA ポンプは安全性や効果に優れており、稼働システムをうまく構築すれば、疼痛管理の強力なツールとなり得る。多くの施設で活用し、患者が恩恵を享受できることを望むものである。

文 献

- 1) 壇健次郎, 吉武潤一, 田代英雄, 他: 軽度より中程度のがん性疼痛に対する塩酸ブプレノルフィン坐薬 0.2 mg と同注射剤 0.2 mg の二重盲検比較. 医学のあゆみ 148: 435-446, 1989
- 2) Wall PD, Melzack R: Textbook of pain, 4th ed, London, Churchill Livingstone, 1999, 1200-1204
- 3) 国立がんセンター・編: モルヒネによるがん疼痛緩和, 改訂版. 東京, ミクス, 2001, 105-107
- 4) 世界保健機関・編, 武田文和・訳: がんの痛みからの解放, 第 2 版, 東京, 金原出版, 1996
- 5) Peterson GM, Randall CT, Paterson J: Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration. Eur J Clin Pharmacol 38:

- 121-124, 1990
- 6) Kornick CA, Santigo-Palma J, Schulman G, et al : A safe effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. *Cancer* 97 : 3121-3124, 2003
- 7) 高木アイリーン尚美, 森崎 浩, 小竹良文, 他 : 術後硬膜外鎮痛に伴う片側性知覚異常. *日本ペインクリニック学会誌* 10 : 523-525, 2003
- 8) 津崎晃一, 堀田美佐子, 大西 幸, 他 : 徹底分析シリーズ-Patient Controlled Analgesia (PCA) - . *LiSA*, 9 : 103-143, 2002
(2004.2.受付)

※ ※ ※



Evaluation of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with resuscitative drugs: a prospective comparative study in Japan[☆]

Kenji Ohshige^{a,*}, Shuji Shimazaki^b, Hiroyuki Hirasawa^c, Masataka Nakamura^c, Hiroshi Kin^d, Chiho Fujii^e, Kazuo Okuchi^f, Yasuhiro Yamamoto^g, Katsuya Akashi^h, Junzo Takedaⁱ, Takashi Hanyuda^j, Osamu Tochikubo^a

^a Department of Public Health, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan

^b Department of Trauma and Critical Care Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181-8611, Tokyo, Japan

^c Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo, Chiba 260-8677, Japan

^d Funabashi Municipal Medical Center, 1-21-1 Kanasugi, Funabashi 273-8511, Japan

^e Senri Critical Care Medical Center, 1-1-D5 Tsukumodai, Suita 565-0862, Japan

^f Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara 634-8521, Japan

^g Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

^h St. Marianna University, School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan

ⁱ Department of Anesthesiology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

^j Japan Medical Association, 2-28-16 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8621, Japan

Accepted 4 October 2004

Abstract

Objective: This study aimed at evaluating two emergency medical service systems, one in which emergency life-saving technicians (ELSTs) are allowed to administer epinephrine (adrenaline) to patients with out-of-hospital cardiac arrest and one in which ELSTs are allowed to administer epinephrine, lidocaine, and atropine.

Methods: A modified, prospective community health trial was conducted from April 1 to October 31, 2003. Areas served by physician-manned ambulances, where out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation (CPR) was performed with resuscitative drugs (experimental areas), were compared to areas served by ELST-manned ambulances, where resuscitative drugs were not administered outside the hospital (reference areas). The sequence of emergency procedures performed in the experimental areas was divided into three phases. Phase I included administration of epinephrine, which simulated administration of epinephrine by ELSTs. Phase II started with the use of lidocaine or atropine. Phases I and II simulated administration of epinephrine, lidocaine, and atropine by ELSTs. Phase III began with administration of another drug. Outcomes, resuscitation rates and 1-month survival rates were determined, and differences between the two types of areas were analyzed.

Results: For non-traumatic cardiac arrest, outcomes through phase II in the experimental areas were significantly better than those in the reference areas. Phase I—only outcomes in the experimental areas were better, but not significantly better, than those in the reference areas.

Conclusion: Use of resuscitative drugs for non-traumatic prehospital CPR appears to be effective in terms of resuscitation rates and 1-month survival rates.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Cardiac arrest; Out-of-hospital CPR; Emergency medical services; Epinephrine; Lidocaine; Atropine

1. Introduction

The sequence of events in emergency cardiac care known as the “chain of survival” is essential to improving overall survival from out-of-hospital cardiac arrest [1,2]. However, although the positive effect of early access, early cardiopul-

[☆] A Spanish and Portuguese translated version of the Abstract and Key-words of this article appears at 10.1016/j.resuscitation.2004.10.019.

* Corresponding author. Tel.: +81 45 787 2610; fax: +81 45 787 2609.

E-mail address: kenoh@med.yokohama-cu.ac.jp (K. Ohshige).